



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Grasa epicárdica y factores de riesgo cardiometabólico en la posmenopausia



María de Lourdes Basurto Acevedo ^{a,*}, María de Jesús Fernández Muñoz ^b,
Nydia Córdova Pérez ^a, Sara Vega García ^a, Alma Grisel Díaz Martínez ^a,
Eduardo Alberto González Escudero ^a, Miguel Gutiérrez Román ^c,
Susana Barrera Hernández ^c, Miguel Ángel Atenco Carvente ^c y Allan Hidalgo Salazar ^c

^a Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

^b Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

^c Departamento de Formación en Clinopatología, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México DF, México

Recibido el 20 de marzo de 2015; aceptado el 24 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Menopausia;
Tejido adiposo
epicárdico;
Síndrome metabólico;
Grasa visceral

Resumen

Objetivo: El riesgo cardiovascular aumenta en la etapa posmenopáusica. El tejido adiposo epicárdico ha mostrado utilidad para la identificación del riesgo cardiovascular, sin embargo, la información es aún escasa en la mujer posmenopáusica. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el tejido adiposo epicárdico y los componentes del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas.

Sujetos y métodos: Estudio transversal comparativo en 50 mujeres posmenopáusicas, se midieron los factores de riesgo cardiometabólico, se les realizó ecocardiograma transtorácico y análisis de composición corporal.

Resultados: La grasa epicárdica es más elevada en mujeres con síndrome metabólico en comparación a aquellas sin síndrome metabólico ($515,6 \pm 130,9$ vs. $358,0 \pm 138,7$, $p < 0,001$) y presenta un incremento proporcional con el número de componentes del síndrome metabólico ($p < 0,001$).

Conclusiones: El tejido adiposo epicárdico tiene relación con los componentes del síndrome metabólico en la posmenopausia, etapa que se caracteriza por mayor vulnerabilidad a la trombosis.

© 2015 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbasurtoa@yahoo.com (M. de L. Basurto Acevedo).

KEYWORDS

Menopause;
Epicardial adipose
tissue;
Metabolic syndrome;
Visceral fat

Epicardial fat and cardiometabolic risk in postmenopausal women**Abstract**

Objective: Postmenopausal women have an increased risk of cardiovascular disease. Epicardial adipose tissue has been shown to be useful in identifying cardiovascular risk but there is little information in postmenopausal women. The objective of this study was to examine the association between epicardial fat and components of metabolic syndrome in postmenopausal women.

Subjects and methods: A cross sectional study was conducted in 50 postmenopausal women. All participants underwent transthoracic echocardiography and body composition analysis.

Results: A greater amount of epicardial adipose tissue was found in postmenopausal women with metabolic syndrome than in those without this syndrome (515.6 ± 130.9 vs 358.0 ± 138.7 , $p < 0.001$). The amount of epicardial adipose tissue increased with a greater number of metabolic components ($p < 0.001$).

Conclusions: There is a direct relationship between epicardial fat and cardiometabolic risk after menopause, a period when there is a higher risk of thrombosis.

© 2015 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La obesidad representa una de las principales causas de enfermedad metabólica y riesgo cardiovascular. En mujeres mexicanas la prevalencia de sobrepeso y obesidad es muy elevada, corresponde al 82,8%¹.

El riesgo metabólico y cardiovascular depende no solo de la cantidad de tejido adiposo, también depende del tipo y distribución en el cuerpo. El tejido adiposo visceral (VAT, del inglés visceral adipose tissue), representa un papel transcendental en la enfermedad cardiovascular². Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación directa entre la grasa visceral y la aterosclerosis³⁻⁵. Las características de la grasa visceral que pueden explicar el incremento del riesgo son mayor sensibilidad a estímulos lipolíticos, aumento de la liberación de ácidos grasos libres y de la resistencia a insulina, lo que conduce a un perfil de lípidos más aterogénico⁶. En el VAT se producen también una mayor cantidad de adipocinas proinflamatorias que tienen efectos a nivel local y sistémico⁷.

Otros depósitos de grasa visceral, como es el tejido adiposo epicárdico (EAT, del inglés epicardial adipose tissue) han merecido la atención en estudios recientes. El EAT tiene una íntima relación anatómica con el miocardio, con quien comparte la misma microcirculación; se localiza en los surcos atrioventriculares e interventriculares, extendiéndose por el ápex y rodeando las arterias coronarias⁸. La grasa epicárdica presenta características funcionales particulares como es su capacidad para ser utilizado como medio de energía por el miocardio, protegiéndolo al mismo tiempo contra la lipotoxicidad, sin embargo, un exceso de EAT puede conducir al desarrollo de aterosclerosis⁸. Otra característica del EAT es su capacidad para sintetizar numerosas adipocinas, en condiciones fisiológicas el adipocito epicárdico secreta adipocinas antiinflamatorias, pero en condiciones patológicas, como en la diabetes y obesidad, puede secretar adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y algunas interleucinas⁹⁻¹¹. En pacientes con aterosclerosis se ha identificado que la grasa epicárdica metabólicamente es más activa, en comparación con sujetos controles^{12,13}. Los

estudios prospectivos han demostrado una relación entre el grosor de la grasa epicárdica y la presentación de eventos cardiovasculares, lo que sugiere la participación del EAT en la génesis y progresión de la aterosclerosis coronaria¹⁴.

El objetivo de este estudio fue investigar en mujeres posmenopáusicas la relación del EAT y los factores de riesgo metabólico.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo en 50 mujeres posmenopáusicas con un rango de edad de 45-55 años de edad que acudieron a la Unidad de Investigación Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Siglo XXI del IMSS, de febrero de 2013 al mes de agosto de 2014. El diagnóstico de menopausia se estableció con base en la concentración sérica de estradiol baja (< 25 pg/mL) y amenorrea de al menos un año, ninguna de las participantes recibía terapia hormonal. Las mujeres con diagnóstico establecido de diabetes, insuficiencia renal y hepática, endocrinopatías, enfermedades hematológicas, historia previa de enfermedad cardiovascular y trombosis fueron excluidas del estudio. Este protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las voluntarias fueron informadas y firmaron la correspondiente carta de consentimiento.

Evaluación clínica. A todas las pacientes se les realizó historia clínica y se tomaron las medidas antropométricas. Se midió el peso y la talla sin zapatos y con ropa ligera en la báscula y estadímetro Bame. Se determinó la presión arterial sistólica y diastólica con baumanómetro aneróide. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado con el peso (kg) dividido entre la talla (m^2). El síndrome metabólico (SM) se definió con base en los criterios del Consenso de la Federación Internacional de Diabetes, El Instituto Nacional del Corazón y la Sangre, La Asociación Americana del Corazón, La Federación Mundial del Corazón, La Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad¹⁵; así se diagnosticó SM cuando las pacientes

presentaran 3 o más de los siguientes criterios: circunferencia abdominal ≥ 80 cm, hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL o uso de tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados, colesterol de alta densidad (HDL-C) disminuido < 50 mg/dL o uso de tratamiento hipolipemiente, hipertensión arterial sistémica sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mm Hg o empleo de terapia farmacológica antihipertensiva, glucosa en ayuno elevada ≥ 100 mg/dL o uso de tratamiento farmacológico hipoglucemiante.

Análisis bioquímico. Se obtuvieron muestras de sangre venosa antecubital entre las 7:00-8:00 A.M., después de al menos un ayuno de 12 horas. Se colectaron en tubos sin anticoagulante. La glucosa, HDL-C y triglicéridos fueron determinados en suero mediante el analizador químico Semiautomatizado Ekem Control Lab. La determinación de estradiol se realizó en suero mediante el equipo IMMULITE 1000.

Análisis corporal. Se realizó el análisis corporal mediante impedancia bioeléctrica (Analizador de Composición Corporal 353ioi JAWON). El análisis se llevó a cabo por la mañana con ayuno de 12 horas y una hidratación adecuada. El analizador midió el peso con una precisión de 0,1 kg, así como de la impedancia corporal (en Ohmios). Se obtuvo el valor del VAT y el porcentaje de grasa corporal total.

Evaluación ecocardiográfica del tejido adiposo epicárdico. A todas las participantes se les realizó un ecocardiograma transtorácico modo M, bidimensional y Doppler (Ecocardiógrafo Phillips IE33, versión 5.2.0.289). Se utilizó la metodología estándar para obtener las imágenes con el paciente colocado en decúbito lateral izquierdo con la sincronización del electrocardiograma registrado en pantalla del ecocardiógrafo¹⁶. Se tomaron imágenes en eje largo longitudinal y apical de 4 cámaras.

Se seleccionaron 3 sitios de depósito de la grasa epicárdica utilizando la profundidad de campo para mejorar la visualización bidimensional. Dos de estos en la vista de eje largo longitudinal, el surco entre la raíz de la aorta y el ventrículo derecho que forma un triángulo con la base externa y la cúspide justo en la unión de la aorta con el ventrículo derecho (AoVD) y el sitio entre este ventrículo y la porción apical surco ventrículo derecho-porción apical (VDAP). En la ventana de 4 cámaras se midió la grasa epicárdica a nivel apical, que se observa igualmente con morfología de triángulo invertido con la base superior y la punta inferior, en el sitio de la unión de las regiones apicales de ambos ventrículos⁸. Se utilizó la medida lineal tomando 2 ejes principales, vertical y horizontal, considerando como principio que los surcos llenos de tejido graso muestran una forma triangular, por lo que con base en estas 2 mediciones se obtuvo el área de estos «triángulos grasos»¹⁷. Además, se midió el tejido adiposo sobre la pared del ventrículo derecho utilizando la vista en el eje paraesternal largo y paraesternal corto, como se ha descrito previamente^{18,19}. El mismo cardiólogo ecocardiografista realizó todas las mediciones.

Análisis estadístico

Por el tipo de distribución de las variables se utilizaron pruebas no paramétricas. Para identificar la correlación entre las variables se utilizó la prueba de Spearman y para identificar las diferencias entre los grupos la prueba de U

Tabla 1 Características generales de los participantes

	Media $\pm$ DS
Edad (años)	55,2 $\pm$ 6,2
IMC (kg/cm ²)	29,3 $\pm$ 5,8
Peso (kg)	68,6 $\pm$ 13,9
Perímetro de cintura (cm)	93,1 $\pm$ 13,8
Presión sistólica (mmHg)	116,2 $\pm$ 18,7
Presión diastólica (mm Hg)	76,6 $\pm$ 1,7
Glucosa (mg/dL)	89,9 $\pm$ 18,8
Triglicéridos (mg/dL)	187,6 $\pm$ 124,4
HDL-C (mg/dL)	52,0 $\pm$ 14,3
Estradiol (pg/mL)	20,1 $\pm$ 0,56
Grasa total (%)	26,6 $\pm$ 7,9
VAT (cm ²)	148,3 $\pm$ 61,9

HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; VAT: tejido adiposo visceral.

Mann-Whitney. Todo el análisis se efectuó en el programa de computo estadístico SPSS v.21.

Resultados

Se estudiaron 50 pacientes en etapa posmenopáusica, la edad promedio de las participantes fue de 55,2 $\pm$ 6,2 años, el IMC fue de 29,3 $\pm$ 5,8 kg/cm² y el promedio de la grasa abdominal visceral fue 148,3 $\pm$ 61,9 cm² (tabla 1).

Del total de las participantes el 40% presentaba SM e incremento significativo en los diferentes parámetros bioquímicos como glucosa, triglicéridos, así como, disminución de HDL-C (tabla 2). Las participantes con SM exhibieron además un incremento evidente de la grasa visceral y la epicárdica en las diferentes mediciones (fig. 1).

Por otra parte, el VAT se correlacionó positivamente con los distintos índices de obesidad: con IMC ($r = 0,910$; $p < 0,0001$), perímetro de cintura ($r = 0,802$; $p < 0,0001$), porcentaje de grasa total ($r = 0,899$; $p = 0,0001$), grasa epicárdica en los surcos AoVD ($r = 0,424$; $p < 0,003$), VDAP ($r = 0,595$; $p < 0,0001$), apical ($r = 0,530$; $p < 0,0001$) y VD ($r = 0,396$; $p < 0,05$).

Por su parte, el EAT mostró correlación con el VAT, los diferentes índices de obesidad y los componentes del SM, así como una relación inversa con el nivel de estradiol (tabla 3).

Se analizó también la relación entre grasa epicárdica y el número de componentes del SM y se observó un incremento del EAT en forma directa y proporcional al número de componentes (fig. 2).

Discusión

La incidencia de eventos cardiovasculares durante la edad fértil es significativamente menor en las mujeres que en los hombres, pero posterior a la menopausia tiende a igualarse²⁰. Esto se ha explicado por la disminución de los estrógenos circulantes, que se relaciona con el aumento de la grasa abdominal, alteraciones de la hemostasia y de la función endotelial, lo cual conduce al incremento del riesgo cardiometabólico^{21,22}.

Tabla 2 Comparación de las medidas de adiposidad y el tejido adiposo epicárdico entre mujeres con y sin síndrome metabólico

Parámetros	Sin SM (n = 30)	SM (n = 20)	Valor p
Edad (años)	54,9 ± 5,8	55,5 ± 7,2	NS
IMC (kg/m ²)	27,8 ± 4,4	32,0 ± 6,8	0,011
Perímetro cintura (cm)	89,2 ± 12,5	100,0 ± 13,5	0,006
Grasa total (%)	24,21 ± 6,0	30,8 ± 9,0	0,004
VAT (cm ²)	132,6 ± 52,8	175,0 ± 68,6	0,019
Tejido adiposo epicárdico			
Surco AoVD (mm ²)	358,0 ± 138,7	515,6 ± 130,9	0,001
Surco VDAP (mm ²)	213,3 ± 153,9	335,7 ± 112,2	0,019
Apical (mm ²)	213,7 ± 104,2	345,6 ± 152,6	0,003
VD (mm ²)	8,7 ± 4,4	12,0 ± 5,9	0,05

AoVD: aortoventricular derecho; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico; VAT: tejido adiposo visceral; VD: ventrículo derecho; VDPA: ventrículo derecho-porción apical.

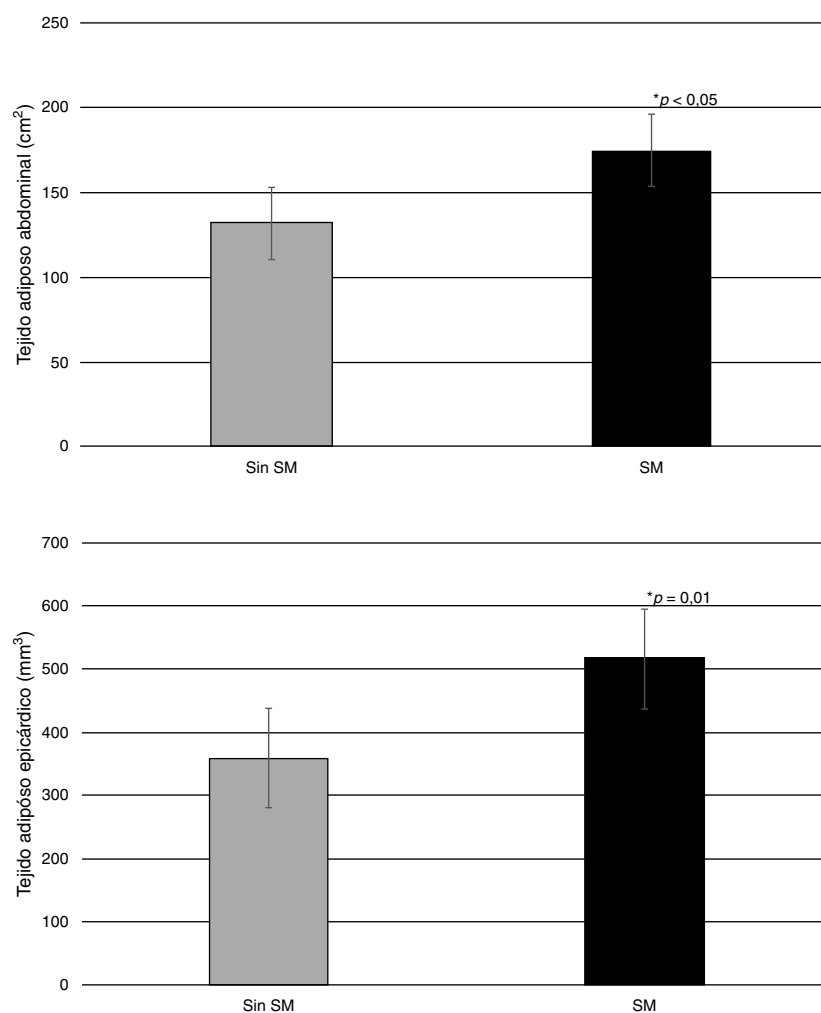


Figura 1 En el panel superior se muestra la medición de tejido adiposo abdominal entre mujeres con y sin síndrome metabólico (SM). En el panel inferior se muestra un aumento en el tejido adiposo epicárdico en las mujeres con SM. *p < 0,01.

Este estudio se realizó en mujeres menopáusicas y el principal hallazgo fue el aumento significativo de la grasa epicárdica en las participantes con SM en comparación a las que no lo presentan. En estudios previos, con otros grupos poblacionales, se ha demostrado un incremento de la grasa epicárdica en pacientes con SM²³. No obstante, existe poca

información en la etapa menopáusica, que se caracteriza por incremento del riesgo cardiovascular.

Otra observación en el presente estudio fue el aumento proporcional en el EAT conforme incrementaba el número de componentes del SM en la mujer menopáusica. Esto es, las mujeres con mayor número de componentes del SM, tienen

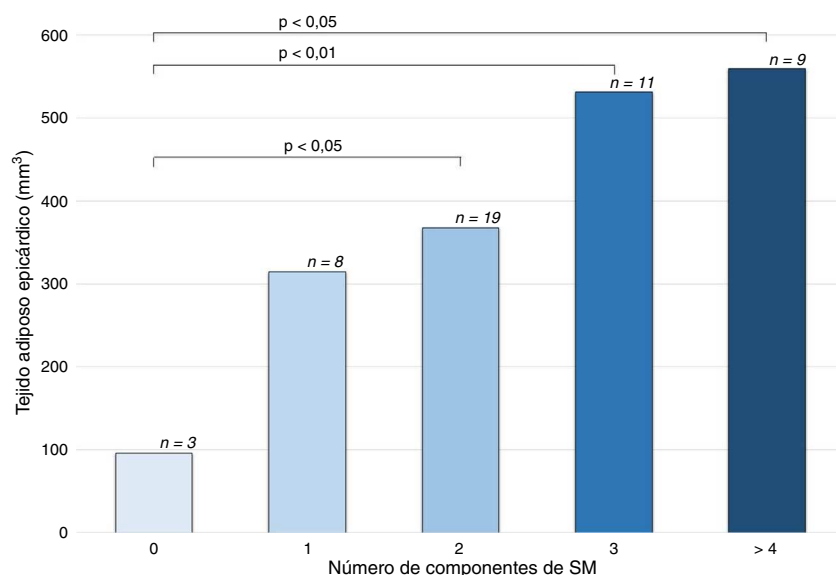


Figura 2 Se muestra incremento significativo de la cantidad de tejido adiposo epicárdico en proporción al número de componentes del síndrome metabólico (SM).

mayor grasa epicárdica. Se ha sugerido, que en condiciones patológicas, el aumento de la grasa epicárdica afecta la fisiología cardíaca, conduce a mayor cardioprotección y producción de mediadores inflamatorios, que podrían alcanzar las arterias coronarias y ejercer efectos proaterogénicos^{8,24}. Será necesario confirmar con otros estudios con mujeres en la etapa menopáusica si el incremento gradual de la grasa epicárdica se relaciona también a un mayor desarrollo de aterosclerosis coronaria.

El EAT correlacionó también con distintos índices de adiposidad y grasa visceral, datos similares se han encontrado en otros estudios con grupos poblacionales diferentes^{19,23,25}. En un estudio previo se demostró que la grasa epicárdica en sus distintos sitios de medición presentaba una correlación elevada con la resistencia a la insulina¹⁷. En el presente estudio para el análisis de correlación entre grasa epicárdica y los índices de obesidad se prefirió el surco AoVD, por su elevada correlación con la resistencia a la insulina. Por su parte, la grasa abdominal también mostró correlación directa con los

índices de obesidad como el IMC, la cintura y la grasa total²⁶. La medición de la grasa abdominal en este estudio se efectuó con la técnica de impedancia bioeléctrica, que ha demostrado una correlación muy elevada con la tomografía²⁷.

La medición del EAT se efectuó en el presente estudio por ecocardiografía, que podría ser considerada una limitación, sin embargo, esta técnica presenta una muy elevada correlación con la resonancia magnética ($r = 0,901$) y tiene como ventajas su reproducibilidad, bajo costo y seguridad. Lo anterior permite considerar la medición del EAT por este método como una herramienta accesible para la valoración del riesgo cardiovascular¹⁹.

Conclusión

El presente estudio en mujeres posmenopáusicas demuestra la asociación directa entre el EAT y el SM, así como con sus distintos componentes clínicos y bioquímicos. La medición del EAT por ecocardiografía puede ser de gran utilidad en la evaluación del riesgo cardiometabólico en una etapa de mayor vulnerabilidad, como es la etapa posmenopáusica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Tabla 3 Correlación entre tejido adiposo epicárdico e índices de obesidad

	r	p
<i>Edad</i>		
IMC	0,456	0,0001
Perímetro cintura	0,393	0,005
VAT	0,424	0,003
Grasa corporal total	0,480	0,001
Glucosa	0,321	0,005
HDL-C	-0,558	0,0001
Triglicéridos	0,124	NS
Estradiol	-0,207	0,05

HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; VAT: tejido adiposo visceral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
- Faloia E, Camilloni MA, Giacchetti G, Mantero F. Adipose tissue as an endocrine organ. A review of some recent data. *Eating Weight Disord.* 2000;5:116–23.
- Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke.* 1990;21:701–6.
- Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:614–9.
- Després JP, Allard C, Tremblay A, Talbot J, Bouchard C. Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women. *Metabolism.* 1985;34:967–73.
- Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:2191–8.
- Wise BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2792–800.
- Lima-Martínez MM, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2011;28:63–8.
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J.* 2007;153:907–17.
- Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro-and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res.* 2008;40:442–5.
- Iacobellis G. Is obesity a risk factor for atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc.* 2005;2:134–5.
- Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: Role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1443–50.
- Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes.* 2008;32:268–74.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2009;90:499–504.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–5.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440–63.
- Fernández-Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdoba Pérez N, Vázquez Martínez AL, Tepach Gutiérrez N, Vega García S, et al. La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopáusicas. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:436–41.
- Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6300–2.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11:304–10.
- Pavon de Paz I, Alameda Hernando C, Olivar Roldan IJ. Obesidad y menopausia. *Nutr Hosp.* 2006;21:633–7.
- Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:12729–34.
- Antonson P, Omoto Y, Humire P, Gustafsson JA. Generation of ER α -floxed and knockout mice using the Cre/LoxP system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424:710–6.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: A new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5163–8.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460–6.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94:1084–7.
- Lee HJ, Hwang SY, Hong HC, Ryu JY, Seo JA, Kim SG, et al. Waist-to-hip ratio is better at predicting subclinical atherosclerosis than body mass index and waist circumference in postmenopausal women. *Maturitas.* 2015;80:323–8.
- Nagai M, Komiya H, Mori Y, Ohta T, Kasahara Y, Ikeda Y. Estimating visceral fat area by multifrequency bioelectrical impedance. *Diabetes Care.* 2010;33:1077–9.